

Aus der Universitäts-Frauenklinik Gießen
(Direktor: Prof. Dr. R. Kepp)

**Der Wert des Titrationsverfahrens
beim Nachweis durch Röntgenstrahlen
oxydierter, wäßriger Ferrosulfatlösung
als Dosismessmethode**

LANE LIBRARY, STANFORD UNIVERSITY

Gießen 1960

Aus der Universitäts-Frauenklinik Gießen
(Direktor: Prof. Dr. R. Kepp)

Der Wert des Titrationsverfahrens
beim Nachweis durch Röntgenstrahlen
oxydierter, wäßriger Ferrosulfatlösung
als Dosismeßmethode

Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin an der medizinischen Fakultät
der Justus-Liebig-Universität zu Gießen an der Lahn

Vorgelegt von Ingo Meyer-Stoll aus Neukirchen (Kreis Moers)

Dekan: Prof. Dr. med. R. Kepp

1. Referent: Priv.-Dozent Dr. med. D. Hofmann

2. Referent: Prof. Dr. med. R. Kepp

I. EINFÜHRUNG

Seitdem Röntgenstrahlen in der Diagnostik und Therapie angewendet werden, wird nach einer exakten Methode zur Messung der applizierten Strahlenmenge gesucht. Die früheren chemischen und biologischen Verfahren wurden durch die physikalische Luftionisationsmessung verdrängt. Im Bereich der konventionellen Strahlung liefert sie zwar genügend exakte Ergebnisse, aber die heute in die Strahlentherapie eingeführten ultraharten Röntgenstrahlen und schnellen Elektronen sind mit ihr nicht mehr genau genug dosierbar. Deshalb wurde eine Dosimeterreaktion gesucht, die über die begrenzten Bereiche der Luftionisationskammern hinaus genaue Dosismessungen gestattet. An Hand von chemischen Reaktionen, die ionisierende Strahlen in wäßrigen Lösungen induzieren, kann man heute relativ präzise Dosisprüfungen durchführen. Z. B. ist die Messung der durch Röntgenstrahlen bewirkten Oxydation einer Eisensulfatlösung, die titrimetrisch und photometrisch nachgewiesen werden kann, sehr vorteilhaft.

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über eigene Versuche geben, in denen die Genauigkeit der titrimetrischen Dosismessmethode geprüft wurde und die die Vorzüge gegenüber der Luftionisationsmessung aufzeigen sollen.

II. DIE DOSISMESSVERFAHREN

1. Das alte Verfahren auf chemischer Basis

Die Messung der Dosis von Röntgenstrahlen und damit die Möglichkeit, deren therapeutischen Effekt auszunutzen, erhielt erstmalig eine Grundlage, als HOLZKNECHT und KIENBÖCK 1902 die menschliche Haut mit unterschiedlichen Strahlendosen belasteten und deren Reaktion mit der Wirkung der gleichen Dosen auf strahlenempfindliche Reagentien verglichen. Als solche kommen in Frage das Bariumplatincyranür, dessen leuchtendes Gelbgrün in schmutziges Braungelb verwandelt wird, die Schwärzung des Bromsilbers, die Änderung der Fluoreszenzhelligkeit des Kaliumwolframat oder die der elektrischen Leitfähigkeit des Selens (Fürstenausches Röntgendosimeter). Der Farbumschlag des Bariumplatinocyranürs ist als Dosismessmethode von SABOURAUD und NOIRÉ eingeführt (1904) und von HOLZKNECHT und H. MEYER verbessert worden. Früher wurde sie in Deutschland viel angewendet. Sie erwies sich aber als unpraktisch, weil sie des Entwicklungsprozesses bedarf, und unempfindlich, weil feine Dosisunterschiede mit ihr nicht festgestellt werden können.

2. Verfahren auf biologischer Basis

SEITZ und WINTZ führten 1916 den Grad der Reaktion der menschlichen Haut auf unterschiedlich hohe Röntgendosen als Dosismaß ein und nannten die Einheit die Hauteinheitssdosis HED. Objektiviert wurde diese durch den Grad der Farbänderung von Bariumplatincyranür. Als einige Jahre danach physikalische Meßmethoden eingeführt wurden, zeigte sich, daß die HED innerhalb der einzelnen Kliniken eine enorme Schwankungsbreite aufwies.

Später ist die von JÜNGLING eingeführte „Bohnendosis“ bekannt geworden, die für einen gewissen Grad der von Röntgenstrahlen erzeugten Wachstumshemmung der Pferdebohne (*vicia faba equina*) definiert wurde. In ähnlicher Weise wurden Eier der Fruchtsetzfliege (*drosophila melanogaster*) von LANGENDORFF benutzt. Jedoch konnte durch die große Variationsbreite aller biologischen Testobjekte eine exakte und überall reproduzierbare Einheit nicht gefunden werden.

3. Verfahren auf physikalischer Basis

a) Die Luftionisationsmessung

Ein bedeutender Fortschritt auf dem Gebiet der Röntgenstrahlendosierung wurde durch die Einführung der Luftionisationsmessung erreicht. Sie beruht auf dem Vorgang, daß ein Atom durch Energiezufuhr ein oder mehrere Elektronen verlieren oder aufnehmen kann, wobei es aus dem elektrisch neutralen in einen elektrisch geladenen Zustand übergeht. Diese Veränderung kann in den sogenannten Ionisationskammern nachgewiesen werden. Im Prinzip bestehen diese aus einem bestimmten Luftvolumen zwischen zwei Elektroden, an die eine bestimmte Spannung gelegt ist. Durch die Bestrahlung wird die Luft ionisiert, und es entsteht ein meßbarer elektrischer Strom. Für eine genaue Messung ist es wichtig, die gesamte Ionenbildung zu erfassen.

b) Das Kristall-Szintillationsverfahren

Eine neue Methode, die alle ionisierenden Strahlen erfaßt, jedoch keine eigentliche Dosismessung darstellt, ist die Kristall-Szintillationsmessung, die 1951 von GLOCKER und BREITLING ausgebaut wurde. Sie beruht darauf, daß ionisierende Strahlen in gewissen organischen und anorganischen Kristallen einzelne Lichtimpulse hervorrufen, die durch Vielfachreflexion einem Photomultiplier zugeführt werden, dessen Ausgangsstrom mit einem empfindlichen Strommesser gemessen und als Maß für die Dosisleistung benützt wird.

Vorteilhaft bei diesem neuen Verfahren ist, daß Dosismessungen im Bereich des steilen Dosisabfalls in unmittelbarer Nähe einer Nahstrahlröhre oder radioaktiver Präparate ausgeführt werden können, und daß das Volumen des Meßkörpers sehr klein sein kann.

Meßbereich und Nachteile der Ionisationskammer

Die käuflichen Dosimeter in ihren verschiedenen technischen Ausführungen beruhen auf dem Prinzip der Luftionisationsmessung. Im Bereich der bisher angewendeten Strahlungen, deren Erzeugungsspannung zwischen 20 und 300 kV liegt bei Strahlenintensitäten zwischen 1/1000 und 200 r/min liefern sie gute Meßergebnisse. Dabei ist besonders vorteilhaft, daß das Meßvolumen gasgefüllt ist, weil die Rekombinationsmöglichkeit der durch die Bestrahlung entstandenen Ionen hier geringer ist als in festen oder flüssigen Körpern, wo die Abstände zwischen den einzelnen Molekülen relativ klein sind. Seitdem aber in der Strahlentherapie die sehr energiereichen Strahlen der Elektronenschleuder und der radioaktiven Substanzen (Gammastrahlen und Korpuskularstrahlen) angewendet werden können, genügen die Ionisationskammern den Forderungen einer exakten Dosismessung nicht mehr. Die Sekundärelektronen legen bei den ultraharten Strahlen vom Orte der Absorption des Röntgenquants aus Wege von mehreren Zentimetern zurück, entlang denen Ionisationsvorgänge stattfinden. Dadurch ist die Zahl der Elektronenbahnen, die in das Meßvolumen von der Kammerwand bzw. der sog. luftaequivalenten Schicht der Kammer eindringen und die derjenigen, die das Meßvolumen verlassen, nicht mehr kompensiert, wie das bei den konventionellen Strahlungen der Fall ist. Durch die von BEHNKEN vorgeschlagene Druckluftkammer wurde versucht, die mit der Härte wachsenden Bahnlängen der erzeugten Elektronen durch einen Überdruck in der Ionisationskammer zu reduzieren. Allerdings wird der Bereich der Anwendung einer Kammer dadurch nicht wesentlich erweitert, zumal durch die Druckerhöhung eine gewisse Ionenturbulenz erzeugt wird, die die Genauigkeit der Messung wiederum fraglich macht. Eine gewöhnliche Fingerhutkammer mit einer Wandstärke von 4 mm aus luftaequivalentem Material vermag noch Gamma- bzw. Röntgenstrahlungen bis zu 3 MeV genau genug zu messen. Bei einem 41 MeV-Betatron müßte die Wandstärke aber schon 4,5 cm Plexiglas vor der Ionisationskammer betragen (GLOCKER). Das Bremsvermögen und damit die Energieabgabe ist im Bereich der ultraharten Röntgenstrahlen und der schnellen Elektronen nämlich nicht nur von der chemischen Zusammensetzung, sondern auch vom Aggregatzustand abhängig. Bei einem Gas beeinflussen sich die Felder der

Atome viel weniger als bei festen oder flüssigen Körpern, weil die Atome weiter voneinander entfernt sind. Das heißt, daß die Energieabgabe im Gewebe kleiner ist als in der luftgefüllten Meßkammer, und daß aus dem Ionisationsstrom im Luftraum der Ionisationskammer nicht mehr auf die wirksame Energie im Gewebe geschlossen werden kann.

4. Das neue Verfahren auf chemischer Basis

Es sind Dosismessverfahren vorgeschlagen worden, die darauf beruhen, daß ionisierende Strahlen Veränderungen in chemischen Lösungen bewirken, die leicht meßbar und deren Ausmaß eine übersichtliche Funktion zu der verabfolgten Dosis sind. Dabei ist besonders günstig, daß wäßrige Lösungen den Verhältnissen im biologischen Gewebe mehr entsprechen als die Luft der Ionisationskammer. Als erste erkannten FRICKE und MORSE 1927, daß die durch ionisierende Strahlen induzierte Oxydation einer wäßrigen Ferrosulfatlösung eine Möglichkeit bietet, diese Veränderung quantitativ zu erfassen und als Dosismessmethode zu benutzen. Relativ neu und folglich weniger bekannt ist die Cersulfat-Dosimetrie, die auf der Reduktion des Ce (SO₄)₂ beruht.

Vorteile der Dosimetrie an Hand der Eisen(II)sulfat-Oxydation durch Röntgenstrahlen

Von den radiochemischen Reaktionen ist die Oxydation von Ferro- zu Ferrisulfat am besten bekannt und aus mehreren Gründen sehr günstig.

a) Konzentrationsunabhängigkeit

Die Ausbeute an dreiwertigem Eisen nach Röntgenbestrahlung ist weitgehend unabhängig von der Konzentration der ursprünglichen Ferrolösung zwischen 10^{-2} und 4×10^{-5} mol (WEISS).

b) Energieabhängigkeit

Zwischen 100 kV Röntgenstrahlen und 2 MeV Gammastrahlen entstehen nach WEISS keinerlei Ausbeutedifferenzen. Dosisleistungen von 1/50 bis 200 r/sec scheinen ebenfalls keinen Einfluß auf die Oxydationsrate zu haben (WEISS).

FRICKE und MORSE stellten bei der Bestrahlung von m/25 000 und m/1000 Ferrosulfatlösung in 0,8 normaler Schwefelsäure fest, daß die Oxydationsausbeute mit zunehmender Dosis ansteigt, und daß sie im Bereich der 28 keV und 100 keV Strahlen unabhängig von der Wellenlänge ist. Diese Versuche wurden von FRICKE und HART (1935), von LIECHTI, MINDER und WEGMÜLLER (1945), von MILLER (1948), von AMPHLET (1952) und von WRIGHT (1952) bestätigt.

c) Temperaturabhängigkeit

LIECHTI und MINDER beobachteten (1946), daß bei einer Temperatur der Ferrosulfatlösung zwischen 4° und 54°C unter gleichen Bestrahlungsbedingungen dieselbe Oxydations-Ausbeute entsteht. In gefrorener, fester Phase trat keine meßbare Veränderung der Lösung durch die Strahleneinwirkung auf.

d) pH-Abhängigkeit

Die Reaktion ist nach FRICKE und HART (1935) und LIECHTI (1945) aber weitgehend abhängig von der Wasserstoffionen-Konzentration. In Gegenwart von freier Schwefelsäure kann die Ausbeute 2,4mal größer sein als in neutraler Lösung. Bei allen in der Literatur beschriebenen Untersuchungen wurde das Ferrosulfat in 0,8 n Schwefelsäure gelöst.

e) Sauerstoff-Abhängigkeit

Die Oxydation zu Ferrisulfat ist auch von der Sauerstoffkonzentration abhängig, und zwar ist freier Sauerstoff zur Reaktion erforderlich. Wird Ferrosulfat in gekochtem Wasser gelöst oder im Vakuum bestrahlt, also bei völligem Ausschluß des Sauerstoffs, bilden sich selbst bei intensivster und langandauernder Bestrahlung keine Bestrahlungspunkte (FRICKE 1927 und RISSE 1929, in neuester Zeit bestätigt von BONÉT-MAURY).

Nach EBERT und HOWARD steigt die Strahlenausbeute an Ferri-Ionen pro Dosiseneinheit zwischen 0 und 100 % Sauerstoff auf das 2,7fache an. Für die Oxydation von vier Ferro-Ionen wird ein Molekül Sauerstoff verbraucht (WEISS), und nach Einstrahlung von 50 000 r ist der Sauerstoffgehalt im allgemeinen aufgebraucht.

Diese Eigenschaften der strahlenchemischen Reaktion von zwei- zu dreiwertigem Eisen ermöglichen ihre Ausnutzung zur chemischen Dosismessung. Sie ist gut verfolgbar, überall reproduzierbar, sehr empfindlich und kann mit Hilfe titrimetrischer, kolorimetrischer oder spektrographischer Methoden bestimmt werden.

III. DIE WIRKUNG IONISIERENDER STRAHLEN AUF WASSER

a) Die Absorption ionisierender Strahlen

Die Wechselwirkung zwischen dem energiereichen Quant (von EINSTEIN Photon genannt) und der Materie führt zur Emission eines Elektrons aus einer der inneren Schalen des getroffenen Atoms. Das Quant teilt seine Energie einmal dem absorbierenden Atom als Ablösungsenergie und zum andern dem emittierten Elektron

als kinetische Energie mit. Eine andere Möglichkeit ist die von RAY beschriebene Teilabsorption. Wenn ein Quant durch ein Atom hindurch- oder nahe daran vorbeigeht, so wird dieses Atom angeregt, während es selbst als um den abgegebenen Energiebetrag verkleinertes Quant seinen Weg fortsetzt. Ist aber die Energie des Quants groß genug, um die Bindungsenergie des getroffenen Elektrons zu überwinden, so wird das Atom ionisiert.

b) Die Anregung eines Moleküls

Ein angeregtes, isoliertes Molekül hat eine mittlere Lebensdauer von 10^{-9} sec (MAURER), bis es seine Anregungsenergie dadurch verliert, daß es ein Photon abgibt.

Die potentielle Energie eines Moleküls ist durch die Anregung größer geworden; es wird anfangen zu oszillieren, sobald seine Gleichgewichtslage sich im angeregten Zustand von der im Grundzustand des elektronischen Systems unterscheidet. Ist die Oszillationsenergie größer als die erforderliche Dissoziationsenergie, so bewirkt die Anregung eine Dissoziation des Moleküls.

Ein angeregtes Molekül kann außerdem durch Sekundärstöße Energie an ein zweites Molekül abgeben. Dieses kann seinerseits angeregt werden, falls die vom ersten Molekül übertragene Energie groß genug war.

Ein dissoziiertes Molekül in einem chemisch indifferenten Medium wird häufig mit anderen Dissoziationsprodukten zusammenstoßen, bevor die umgebenden Lösungsmittel-Moleküle überwunden werden. Dadurch besteht die nicht geringe Wahrscheinlichkeit, daß Rekombinationen entstehen, ein Vorgang, der „Cage-Effekt“ genannt wird. Je größer die kinetische Energie der Quanten ist, desto geringer ist die Möglichkeit zur Rekombination.

c) Die Ionisation eines Moleküls

Nicht nur durch den Zusammenstoß eines Quants mit einem Atom — bzw. durch die Absorption — entsteht Ionisation, sondern jede Dissoziation eines angeregten Moleküls kann zur Bildung von Radikalen oder Ionen führen. Außerdem können durch Elektroneneinfang negative Ionen gebildet werden.

Entscheidend für einen bleibenden Effekt der Bestrahlung ist, daß den physikalischen Prozessen chemische Reaktionen folgen, deren Endzustand stabil ist, während die primären Bestrahlungsprodukte sehr kurzlebig sind.

d) Die Treffertheorie

DESSAUER versuchte 1922, die strahlenbiologischen Vorgänge

mit der „Treffertheorie“ zu erklären. Er glaubte, daß es dem Zufallsgesetz unterliegt, wie viele Moleküle eines biologischen Systems bei der Bestrahlung „getroffen“ werden. Die Höhe des Prozentsatzes ist abhängig von der Masse des bestrahlten Objekts und von der Quantität der einfallenden Strahlungen. Wenn es sich um quantitative Aussagen über die Bestrahlungseffekte an genau bekannten Objekten handelt, ist die Treffertheorie auch heute noch anwendbar.

Eine Komponente eines bestrahlten Systems, das im einfachsten Fall zwei Komponenten enthält, kann auf verschiedene Weise verändert werden:

1. Sie kann durch die Bestrahlung angeregt bzw. ionisiert werden und dissoziieren oder durch intramolekulare Umlagerung zu einem anderen chemischen Individuum werden. Je größer die Konzentration dieser Komponente ist, desto größer wird die Ausbeute an Bestrahlungsprodukten sein.
2. Die angeregte oder ionisierte Komponente reagiert mit der anderen im System vorhandenen Komponente. Dann ist die Strahlenausbeute nur von der Konzentration der zweiten Komponente abhängig, wenn man die Treffwahrscheinlichkeit außer acht läßt.
3. Eine Veränderung der einen Komponente setzt die „Aktivierung“ der beiden vorhandenen Komponenten voraus. Das bedeutet, daß die Ausbeute von der Gesamtkonzentration der beiden Komponenten und von ihrem quantitativen Verhältnis zueinander abhängt.

Die Treffertheorie kann jedoch die Veränderungen, die ionisierende Strahlen in einem chemischen Modell oder in einem biologischen System hervorrufen, nicht ausreichend erklären.

e) Die indirekte Strahlenwirkung

Die Konzentrationsunabhängigkeit in weitem Bereich sowie die Milieubedingtheit der Reaktionen in einem bestrahlten System weisen auf eine indirekte Strahlenwirkung hin. Nach R A J E W S K I werden bei der Gesamtwirkung der Strahlen sogar 80 % der Effekte durch indirekte Prozesse hervorgerufen. Denn neben den Vorgängen, die auf der unmittelbaren Wechselwirkung der eingestrahnten Elementarteilchen mit dem reagierenden Substrat beruhen, gibt es Reaktionen, die treffertheoretisch nicht erklärbar sind.

Durch den physikalischen Primärakt entstehen sehr kurzlebige Ionen, die in die Lösung diffundieren. Dabei geben sie Energie an die Flüssigkeitsmoleküle ab und lösen chemische Reaktionen in der unmittelbaren Nachbarschaft der Teilchenbahnen aus. Das erklärt

auch die Tatsache, daß keine Bestrahlungsprodukte in gefrorener Phase einer Eisensulfatlösung entstehen.

Das Wesen der indirekten Strahlenwirkung besteht darin, daß die Energie der ionisierenden Elementarteilchen erst auf dem Umweg über ein am Reaktionsort oder in dessen Umgebung entstandenes Bestrahlungs-Zwischenprodukt wirksam wird. Es sind also für die indirekte Strahlenwirkung Energie-Überträger erforderlich. Als solche kommen die bei der Bestrahlung von Wasser auftretenden Spaltprodukte in Frage.

FRICKE, BROWNSCOMBE und RISSE haben in ihren Versuchen zuerst gezeigt, daß bei der Einstrahlung einer bestimmten Strahlenmenge stets die gleiche Anzahl von Molekülen einer in Wasser gelösten Substanz aktiviert, umgewandelt oder zerstört wird. Dabei ist es innerhalb bestimmter Grenzen der Konzentration gleichgültig, wie viele Moleküle der Substanz sich in der Lösungsvolumeneinheit befanden. Das ist nur verständlich, wenn die Substanz selbst nicht strahlenempfindlich ist, sonst müßte der Umsatz an reagierenden Molekülen mit der Konzentration der Lösung ansteigen. Versuche von FRICKE bestätigten, daß die Konzentrations-Unabhängigkeit mit zunehmender Verdünnung der Lösung verlorengehen muß, weil die Zahl der aktivierten Wassermoleküle gegenüber der gleichbleibenden Zahl der Substanzmoleküle bei gegebener Dosis ansteigt. Je mehr Wassermoleküle vorhanden sind, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, daß Substanzmoleküle mit den Bestrahlungsprodukten zusammenstoßen. Sättigung tritt dann ein, wenn die Zahl der aktivierten Wassermoleküle der Zahl der reagierenden Substanzmoleküle gleich ist.

f) Die Chemie der Wasserradiolyse

(Nach BURTON, DAINTON, FORSSBERG, HANLE und MAURER)

1. Anregung

Wird ein Wassermolekül durch Einwirkung energiereicher Strahlung angeregt, so entsteht sogenanntes „aktives“ Wasser (FORSSBERG) (1), aus dem sich H- und OH-Radikale bilden (2). Ein Teil der Moleküle kann sich auf Grund des Cage-Effektes nicht räumlich entfernen, so daß eine Rückwirkung eintritt (3), wobei relativ große Energiemengen frei werden. Es ist zu beachten, daß durch die Anregung keine Ionen entstehen bzw. daß sich der lokale pH-Wert nicht ändert.





2. Ionisation

Ein Wassermolekül wird dadurch ionisiert, daß ein an der Wasserstoffbindung nicht beteiligtes Elektron den Elektronenverband verläßt (4).



Das entstehende positive Ion reagiert in Wasser, indem es in ein positives Wasserstoffion und ein Hydroxyl-Radikal zerfällt (5).

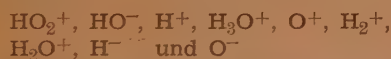


Das negative Elektron, das eine sehr geringe Masse hat, bewegt sich relativ schnell, bis es soviel Energie verloren hat, daß es von einem Wassermolekül eingefangen werden kann. Die „überschüssige“ Energie reicht für eine Strecke von ca. 10^{-7} cm (B U R T O N), das entspricht ungefähr der Länge von 10 Wassermolekülen. Wird das Elektron dann aufgenommen, so reagiert es nach (6) und (7).



Unwahrscheinlich ist eine Reaktion des in (7) entstandenen H-Radikals mit dem in (5) gebildeten OH-Radikal, weil die räumliche Entfernung durch die Fortbewegung des Elektrons zu groß geworden ist.

Außer den bisher erwähnten Ionen und Radikalen sind spektrographisch noch folgende Ionen nachgewiesen worden (D A I N T O N, M A U R E R):



bei Elektronenbeschuß von Wasserdampf. Nach D A I N T O N, dem 1948 der Nachweis von OH-Radikalen gelang, sind diese Ionen auch in der flüssigen Phase des Wassers vorhanden unter der Voraussetzung, daß die gleiche Energie pro Ionenpaarbildung eingestrahlt wird.

A L L E N nimmt für die Entstehung von Ionen und Radikalen zwei getrennt voneinander ablaufende Prozesse an:



Die Produkte dieser beiden Reaktionen (8), (9) können auch untereinander reagieren:



Die entstandenen Spaltprodukte sind in ihrer Bedeutung mehr oder weniger bekannt:

1. Die Bedeutung des Hydroxyl-Radikals

Das Hydroxyl-Radikal bewirkt in wäßriger Lösung Oxydation, Abspaltung eines H-Atoms, Auflösung von Doppelbindungen oder Reduktion (z. B. bei der Cersulfatlösung).

2. Die Bedeutung des Peroxyls

Nach ALLEN entsteht das Peroxyl HO_2 nach der „radical reaction“:



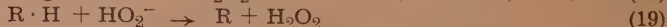
Auch über Wasserstoffatome und Elektronen kann HO_2 gebildet werden (MAURER) (14):



Das in (15) entstandene O_2^- reagiert dann mit Wasser:



Das Peroxyl-Radikal nimmt leicht ein Elektron auf und wird dadurch ionisiert (17). Außer in stark alkalischen Lösungen verbindet sich das Peroxyl-Ion mit H^+ zu Wasserstoffsuperoxyd (18). Aus organischen Substanzen vermag es Wasserstoff abzuspalten, es bleiben dann der organische Rest R und ein Wasserstoff-Ion übrig. Dieses reagiert wie in (18) mit dem Peroxyl-Ion (19).



3. Die Bedeutung des Sauerstoffs

Der im Wasser physikalisch gelöste Sauerstoff potenziert fast alle strahleninduzierten Prozesse. Für die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd ist er unbedingt erforderlich (Versuche von FRICKE, RISSE und BONÉT-MAURY). Ebenso wichtig ist er für die Entstehung von HO_2 , das aus $\text{H} + \text{O}_2$ gebildet werden kann.

4. Die Bedeutung des Wasserstoffsuperoxyds

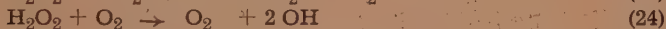
Wichtig ist die Bedeutung des Wasserstoffsuperoxyds, dessen Bildung bei Sauerstoffanwesenheit von FRICKE schon 1927 nachgewiesen werden konnte. Eine erste chemische Deutung wurde von

RISSE 1929 gegeben. Es handelte sich damals um die Oxydation von Eisen(II)sulfat. FRICKE konnte beweisen, daß die Ausbeute an Ferrisulfat wesentlich höher war, wenn er den zur Wasserstoffs-superoxydbildung notwendigen Sauerstoff nicht aus der Ferro-lösung entfernte. Wasserstoffs-superoxyd entsteht nach (8), (18), (19) und (20). WEISS schlägt als Folge von (14) die Reaktion (21) vor:



FRICKE und RISSE beobachteten, daß die Zahl der entstehenden Wasserstoffs-superoxyd-Moleküle auf Grund einer Gleichgewichtsreaktion einem bestimmten Grenzwert zustrebt, und daß sie in saurer Lösung und bei Bestrahlung mit höherer Dosis größer ist.

Als Spaltprodukte des Wassers kommen bei der Radiolyse also für die Wasserstoffs-superoxydbildung H , OH , HO_2 , O_2 , H^+ und OH^- in Frage. Das bedeutet andererseits, daß jede Reaktion, die die Konzentration einer dieser Radikale bzw. Ionen verringert, die Bildung von Wasserstoffs-superoxyd vermindert. Als solche kommt z. B. die Gleichung (11) in Betracht. Hinzu kommen in ihrem Endeffekt die Reaktionen (22—25):



Nach WARBURG, der die Bedeutung des in bestrahltem biologischem Gewebe entstehenden Wasserstoffs-superoxyds zu erklären versucht hat, besteht die größere Röntgenstrahlenempfindlichkeit der Krebszellen gegenüber normalen Zellen darin, daß die Karzinomzellen als partielle Anaerobier einen geringeren Gehalt an Katalase aufweisen und deshalb dem Zellgift H_2O_2 unterliegen. Jede normale Zelle enthält soviel Katalase, die Wasserstoffs-superoxyd schnell inaktiviert, daß es nicht zur Wirkung gelangt (Versuche von FRIEDELWALD und ANDERSON, LURIA und EXNER, TYTELL und KERSTEN).

WARBURG konnte experimentell nachweisen, daß Röntgenstrahlen in ihrer zerstörenden Wirkung auf Krebszellen durch Wasserstoffs-superoxyd ersetzt werden können, und daß eine äquivalente Wirkung in einer gegebenen Strahlendosis und der von dieser Dosis erzeugten Menge Wasserstoffs-superoxyd besteht. Diese Versuche von WARBURG konnten allerdings von anderen Autoren noch nicht bestätigt werden.

IV. DIE DOSISEINHEIT UND IHRE DEFINITION

Es steht außer Zweifel, daß die Anwendung von Alpha-, Beta- und Gammastrahlen, von Röntgenstrahlen verschiedener Härte, von hochbeschleunigten Elektronen, Protonen und Neutronen in der Therapie maligner Tumoren vielerlei Aussicht auf Erfolg bietet. Dabei sind einwandfreie dosimetrische Methoden eine wichtige Voraussetzung. Die Grundlage dafür ist eine einheitliche, allgemein anerkannte und benutzte Maßeinheit, wovon als erster CHRISTEN eine feste Vorstellung hatte.

Er ging davon aus, daß Strahlung einen Teilchen- oder Quantenstrom, also einen Energiestrom darstellt, von dem bei der Wechselwirkung mit Materie ein Teil absorbiert wird, der die biologischen Reaktionen auslöst. Daher unterschied er schon im Jahre 1913 die

physikalische oder Rohdosis,

die ein bestrahlter Körper aufnimmt, dividiert durch dessen Volumen, und die

biologische oder wirksame Dosis,

die gleich dem Produkt aus physikalischer Dosis und dem sogenannten Sensibilitäts-Koeffizienten ist. Dieser Koeffizient wird als Quotient aus wirksamer und gesamter aufgenommener Energie definiert. Die biologische oder wirksame Energie dosimetrisch zu erfassen ist aber sehr schwierig, deshalb muß auf die Messung der physikalischen Dosis zurückgegriffen werden.

Auf der physikalischen Messung der Luftionisation beruht die von BEHNKEN und Mitarb. 1924 eingeführte Dosis Einheit des „Röntgen“. Nach deren Definition wird die Einheit der Röntgenstrahlendosis von derjenigen Röntgenstrahlenenergiemenge geliefert, die bei der Bestrahlung von 1 cm³ Luft bei 18° C und 760 mm Quecksilbersäule bei voller Ausnutzung der in der Luft gebildeten Elektronen und bei Ausschaltung von Wandwirkungen eine so starke Leitfähigkeit der Luft erzeugt, daß die bei Sättigungsstrom gemessene Elektrizitätsmenge eine elektrostatische Einheit ESE beträgt. Diese Einheit der Dosis wurde ein „Röntgen“ genannt und mit R bezeichnet.

Später (1928) wurde in dieser Definition die Temperatur auf 0° C reduziert und die Dosis Einheit mit „r“ bezeichnet. Es entspricht

$$1 \text{ R} = 1.066 \text{ r}$$

Der Anwendungsbereich dieser Definition wurde 1937 auch auf Gammastrahlen ausgedehnt, und die Dosis Einheit wurde nicht mehr auf das Volumen der Luft, sondern auf ihre Masse bezogen. Seitdem

ist ein Röntgen eine solche Menge einer Röntgen- oder Gammastrahlung, daß die damit verbundene Korpuskularemission je 1,293 mg Luft Ionen in Luft erzeugt, die eine elektrostatische Einheit der Elektrizitätsmenge beiderlei Vorzeichens tragen. Diese Definition wurde auch 1950 und 1953 von der International Commission for Radiation Units and Measurements (ICRU) wieder bestätigt.

Hierin kommt der Ausdruck „Strahlenmenge“ vor, unter dem man sich einen eindeutigen physikalischen Begriff nicht vorstellen kann. Denn die Röntgendosis ist ein physikalischer Begriff, der aus der Pharmakologie übernommen wurde, wobei der Gedanke an die von der Bestrahlung ausgeübte Wirkung maßgebend war. Die Definition einer physikalischen Größe besteht darin, daß sie in eine mathematische Beziehung zu physikalischen Grundgrößen gesetzt wird. Die Definition des „Röntgen“ beruht nicht auf dieser Basis, darum bestehen heute große Schwierigkeiten.

Die Probleme tauchten auf, als zur Beeinflussung tiefliegender Tumoren Strahlungen angewendet wurden, die sich hinsichtlich ihrer Erzeugungsspannung von den bis dahin üblichen um mehr als 10^2 kV unterschieden. Heute stehen Strahlungen mit Energien bis über 100 Millionen Elektronenvolt (MeV) zur Verfügung, mit denen eine höhere Herddosis und günstigere Tiefenverteilung der Dosis zur Hautschonung erzielt werden kann, wobei der Energiebereich zwischen 15 und 20 MeV besonders vorteilhaft ist.

Aber definitionsgemäß können ultraharte Röntgenstrahlen mit Energien oberhalb von 1 MeV, wie sie in den Beschleuniger-Apparaturen (Betatron, Synchrotron u. a.) erzeugt werden, nicht mehr in Röntgeneinheiten gemessen werden. Bei diesen ultraharten Strahlen ist die Reichweite der Sekundärelektronen zu groß, außerdem geht mit steigender Quantenenergie auch die Richtungsanisotropie der Sekundärelektronen verloren. Für andere ionisierende Strahlen (Alpha-, Betastrahlen, Deuteronen, Protonen) läßt sich die Röntgeneinheit ebenfalls nur schwer anwenden.

Deshalb hat die ICRU 1950 empfohlen, für die Beziehung zwischen der Dosis einer ionisierenden Strahlung und ihren biologischen Wirkungen die Dosis durch die Größe der pro Masseneinheit absorbierten Energie (erg/g) an der betrachteten Stelle des bestrahlten Materials auszudrücken. Die absorbierte Energie ist diejenige, die in dem Material an der betreffenden Stelle durch ionisierende Teilchen umgesetzt wird. Hieraus entstand 1953 die neue Einheit „rad“ (= roentgen absorbed dose), die die ICRU im Jahre 1956 folgenderweise definierte:

„Die absorbierte Dosis irgendeiner ionisierenden Strahlung ist die Energie, die durch ionisierende Teilchen je Masseneinheit bestrahlten Materials an der interessierenden Stelle abgegeben wird. Die Einheit der absorbierten Dosis ist das rad. Ein rad ist gleich 100 erg/g.“

Dieses rad ist jetzt die neue Dosiseinheit, während das Röntgen nur noch als eine Hilfseinheit verbleiben soll.

Mit der neuen Dosiseinheit ist zwar eine universelle, d. h. alle ionisierenden Strahlen erfassende Einheit geschaffen worden, aber zugleich entstand damit die neue Schwierigkeit, daß diese absorbierte Energie mit einer klinisch anwendbaren Methode noch nicht gemessen werden kann. Deshalb wurde von einigen Autoren, besonders von WITTE und POHL, die Frage untersucht, ob es unerläßlich sei, das Röntgen als Dosiseinheit abzuschaffen und durch die neue Einheit zu ersetzen. WITTE weist darauf hin, daß die Definition der Röntgeneinheit zwar physikalisch nicht exakt ist und dem üblichen Dosisbegriff nicht entspricht; trotzdem sei sie brauchbar, weil sie an eine allgemein anerkannte und benutzte Methodik gebunden ist und weil sie weiter bestehen kann, wenn sie klarer festgelegt wird.

Im allgemeinen versteht man in der Medizin unter einer Dosis die Menge eines wirksamen Agens im Verhältnis zu der Gewebsmenge, in der sich dieses Agens verteilt. In der Definition der Röntgeneinheit heißt es aber, daß die Dosis der Menge der absorbierten Röntgenstrahlen entspreche. Diese unbefriedigende Definition kam dadurch zustande, weil die Menge der im Gewebe absorbierten Energie nicht genau gemessen werden kann. Jede Dosis, die dem eben genannten Quotienten entspricht, ist in Wattsekunden, Erg oder Kalorien pro Gramm bzw. Kilogramm zu messen. Angewendet auf die Röntgendosisdefinition würde sie lauten:

$$1 \text{ r} = \text{Faktor} \cdot \frac{\text{Energie}}{\text{Masse}}$$

Das ist eine physikalisch richtige Definition, die für die Praxis der Dosismessung keine umwälzende Neuheit bringt.

Der genannte Faktor, der von LEA H-Faktor genannt wurde, bedeutet keine Konstante; er zeigt die Abhängigkeit von der Strahlenqualität, von der Wellenlänge und den Eigenschaften des absorbierenden Materials an. Schon 1947 hat LEA in seinem Buch „Actions of Radiation on Living Cells“ Tabellen angegeben, aus denen die Werte des H-Faktors entnommen werden können.

V. METHODIK

Versuchsordnung

Die Versuche wurden in sieben Serien eingeteilt. Davon wurden vier mit einer Müller RT 200 Röntgentherapieröhre bei

1. 200 kV; 0,5 mm Kupferfilter; 20 mA; 15 cm Abstand auf Leuchtschirm, abgeblendet mit rechteckiger Leerblende, Dosisleistung 250 r/min,
2. 110 kV; 1,0 mm Aluminiumfilter; 20 mA; 15 cm Abstand auf Leuchtschirm, abgeblendet mit rechteckiger Leerblende, Dosisleistung 184 r/min,

und drei mit einem DERMOPAN der Siemens-Reiniger-Werke bei

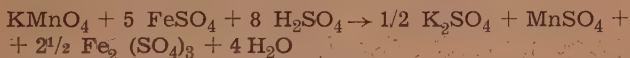
3. 50 kV; 1,0 mm Aluminiumfilter; 18,5 mA, 15 cm Luftabstand; Dosisleistung 250 r/min,
4. 29 kV; 0,6 mm Aluminiumfilter; 25 mA; 15 cm Luftabstand; Dosisleistung 74 r/min

durchgeführt. In den Serien (1—4) wurde die Oxydationsrate zum einen titrimetrisch bestimmt, in drei weiteren, die unter den gleichen Bedingungen wie (1—3) bestrahlt wurden, ermittelten wir sie zum anderen mit der photometrischen Methode.

Für die jeweilige Dosisleistungsmessung stand eine Fingerhutkammer, die mit einem Siemens-Universal-Dosimeter verbunden war, zur Verfügung. Die Messungen wurden in einem Wachsphantom vorgenommen.

Bestrahlt wurde eine wäßrige $\frac{n}{200}$ Ferrosulfatlösung in 0,8 n

Schwefelsäure in 3 ml fassenden Küvetten. Der Fe(II)-Gehalt einer solchen mit Schwefelsäure angesäuerten Lösung kann sehr genau mit Hilfe der Titration gegen Kaliumpermanganat bestimmt werden. Sie beruht auf folgender Reaktionsgleichung:



Der Farbumschlag tritt ein, wenn alles siebenwertige Mangan durch zweiwertiges Eisen zu farblosem, zweiwertigem Mangan reduziert worden ist. Der Endpunkt der Titration ist erreicht, wenn die Lösung noch eine Minute lang nach dem letzten Kaliumpermanganatzusatz schwach orange gefärbt bleibt. Diese Farbe resultiert aus der schwach gelblichen Farbe der entstandenen Eisen-(III)-Salzlösung und dem Rotviolett des überschüssigen Kaliumpermanganats. Durch Zusatz von wenig Phosphorsäure lassen sich die Fe(III)-

Salze in farblose Komplexverbindungen überführen, so daß dann nach beendeter Titration die Rosafärbung der Permanganat-Ionen erhalten bleibt. Doch ist auch ohne Phosphorsäurezusatz der Endpunkt der Titration von Ferrosalzlösung in schwefelsaurer Lösung unschwer festzustellen.

Der Titerfaktor der gebrauchsfertigen Kaliumpermanganatlösung (Titrisol Merck) muß genau bestimmt werden, und zwar mit Hilfe geeigneter Ur-titer-Substanzen. Als solche dienen Reduktionsmittel, welche durch Bestandteile der Luft, wie Feuchtigkeit, Sauerstoff, Kohlendioxyd etc., nicht merkbar verändert werden. Hier kommt vor allem die Einstellung der Kaliumpermanganatlösung mit Oxalsäure nach S Ö R E N S E N in Betracht, die auf folgender Reaktionsgleichung beruht:



Die Oxydation des Oxalat-Ions zu Kohlendioxyd verläuft in warmer (60 °C) schwefelsaurer Lösung innerhalb relativ weiter Grenzen der Wasserstoff-Ionenkonzentration ohne störende Nebenwirkungen genau nach dem Reaktionsschema, das heißt, das Schema gibt nur den Anfangs- und Endzustand wieder. In Wirklichkeit verläuft die Reaktion viel komplizierter, wobei nach K O L T H O F F das Mn(II)ion eine nicht unwesentliche Rolle als Katalysator spielt. Anfänglich ist es nur in Spuren vorhanden, im Laufe der Titration entsteht es aber in zunehmender Menge.

Der Endpunkt der Titration gibt sich dadurch zu erkennen, daß das Permanganat nicht mehr entfärbt wird, sondern der Lösung eine schwach rotviolette Färbung erteilt. Die Farbintensität der Permanganat-Ionen ist so groß, daß nach einer Angabe von P O T T H O F F eine 1 bis 2×10^{-5} normale Permanganatlösung noch schwach rosa gefärbt ist. Da das Mn(II)ion schon in mäßig verdünnten Lösungen völlig farblos erscheint, und da die Mn(IV)ionen noch in äußerst stark verdünnten Lösungen gefärbt erscheinen, braucht man bei der Titration keine fremden Indikatorzusätze.

Zur Erkennung des Endpunkts der Titration ist also der überschüssige Zusatz einer gewissen kleinen Menge Permanganatlösung erforderlich. Ein Tropfen, etwa 0,03 ml, einer 0,1 n Permanganatlösung vermag 300 ml ungefärbter Lösung noch schwach rosa anzufärben.

Die Beobachtung, daß die schwache Färbung einer austitrierten Lösung nach einiger Zeit verschwindet, erklärt sich nicht nur aus dem Zutritt oxydabler Staubteilchen aus der Luft, sondern auch

dadurch, daß die im Verlauf der Titration entstandenen Mn(II)ionen ihrerseits die Permanganat-Ionen langsam reduzieren.

Der Normalfaktor der Titerlösung wird vor jeder Titrationsreihe bestimmt. Er entspricht dem reziproken Wert der an der Bürette abgelesenen Zahl der verbrauchten Milliliter Kaliumpermanganat-Lösung.

$$1 \text{ ml KMnO}_4 = \frac{1}{100} \text{ mg Äquivalent} = 0,5585 \text{ mg Fe}^{2+}$$

(gleiche Volumina verschiedener Lösungen mit gleicher Normalität sind äquivalent). Die Menge des verbrauchten Kaliumpermanganats ist demnach mit 0,5585 zu multiplizieren, um den Ferro-Gehalt der Lösung zu bestimmen. Die Differenz des Fe(II)gehaltes einer unbestrahlten, unter gleichen Licht- und Temperaturverhältnissen aufbewahrten Kontroll-Lösung und des bestimmten Fe(II)-Titers der bestrahlten Lösung ergibt die Menge des durch die Bestrahlung entstandenen Eisen(III)-Salzes. Sämtliche Messungen wurden mit besonders geeichten Büretten und Pipetten mindestens 5mal vorgenommen.

Titriert man mit einer $\frac{n}{100}$ Kaliumpermanganatlösung, so ist die

Zahl der entstandenen Mn(II)ionen relativ groß, d. h. der Farbumschlag wird sehr deutlich erkennbar sein. Wird mit einer $\frac{n}{1000}$

Kaliumpermanganatlösung titriert, so ist der Farbumschlag entsprechend undeutlich, weil nur der zehnte Teil der Mn(II)ionen in der Lösung vorhanden ist. Im ersten Fall ist aber die Differenz des KMnO₄-Verbrauchs zwischen bestrahlter und unbestrahlter Lösung sehr klein, im zweiten Fall wäre sie groß, aber dafür ist der Umschlagspunkt undeutlich.

In der ersten Versuchsreihe wird deshalb der für die Ablesung optimale Kaliumpermanganat-Titer an Hand einer Eich-tabelle bestimmt. In der gleichen Serie wird außerdem die günstigste Verdünnung der Eisensulfatlösung gesucht.

Es wird eine wäßrige 0,8 n schwefelsaure $\frac{n}{100}$, $\frac{n}{200}$ und $\frac{n}{500}$

Kaliumpermanganat-Lösung titriert. Aus den an der Bürette abgelesenen Werten wird rechnerisch die optimale Verdünnung

ermittelt, bei der der Quotient $\frac{\text{Ist}}{\text{Soll}}$ -Verbrauch am geringsten von 1 abweicht.

Tabelle I

An der Bürette abgelesene, mit dem Normalfaktor korrigierte Werte in ml

	$\frac{n}{100} \text{FeSO}_4$	$\frac{n}{200} \text{FeSO}_4$	$\frac{n}{500} \text{FeSO}_4$
$\frac{n}{100} \text{KMnO}_4$	0,946 0,928	0,612 0,609	0,260 0,260
$\frac{n}{200} \text{KMnO}_4$	1,868 1,868	1,245 1,267	0,486 0,477
$\frac{n}{500} \text{KMnO}_4$	4,61 4,56	2,543 2,540	1,110 1,153

Tabelle II

Die Abweichung vom Normalwert 1 der Zahlen aus Tabelle I

	$\frac{n}{100} \text{FeSO}_4$	$\frac{n}{200} \text{FeSO}_4$	$\frac{n}{500} \text{FeSO}_4$
$\frac{n}{100} \text{KMnO}_4$	- 0,054 - 0,072	+ 0,224 + 0,218	+ 0,30 + 0,30
$\frac{n}{200} \text{KMnO}_4$	- 0,066 - 0,066	+ 0,245 + 0,267	+ 0,215 + 0,191
$\frac{n}{500} \text{KMnO}_4$	- 0,078 - 0,088	+ 0,017 + 0,016	+ 0,110 + 0,153

Ergebnis

Aus dieser Versuchsserie resultiert, daß zur Titration eine $\frac{n}{500}$ Kaliumpermanganatlösung und eine $\frac{n}{200}$ Eisensulfatlösung die günstigsten sind. Bei diesen Verdünnungen entstehen bei den Titrationen die kleinsten methodischen Fehler.

VI. VERSUCHSERGEBNISSE

Tabelle III

1. Bestrahlungsserie

Dosis	KMnO ₄ -Verbrauch in ml		Differenz in ml
	der bestrahlten Lösung	der unbestrahlten Lösung	
2 500 r	1,069	1,085	0,016
	1,064	1,082	0,018
	1,053	1,069	0,016
5 000 r	1,057	1,085	0,028
	1,055	1,085	0,030
	1,058	1,085	0,027
10 000 r	1,028	1,085	0,057
	1,029	1,085	0,056
	1,026	1,085	0,059
15 000 r	0,997	1,085	0,088
	0,987	1,069	0,082
	0,991	1,069	0,078
20 000 r	0,962	1,069	0,107
	0,953	1,069	0,116
	0,970	1,069	0,099
30 000 r	0,898	1,057	0,159
	0,934	1,085	0,151
	0,914	1,085	0,171

Bestrahlungsserie 1: 200 kV; 0,5 mm Cu-Filter;
 15 cm Luftabstand; 250 r/min;
 Schichtdecke 15 mm;
 Lösungsvolumen 3 ml.

Tabelle IV
2. Bestrahlungsserie

Dosis	KMnO ₄ -Verbrauch in ml		Differenz in ml
	der bestrahlten Lösung	der unbestrahlten Lösung	
2 500 r	1,045	1,060	0,015
	1,053	1,067	0,014
	1,069	1,085	0,016
5 000 r	1,036	1,067	0,031
	1,019	1,045	0,026
	1,057	1,085	0,028
10 000 r	0,998	1,057	0,059
	1,002	1,060	0,058
	1,030	1,085	0,055
15 000 r	0,981	1,057	0,076
	0,997	1,085	0,088
	0,968	1,043	0,074
20 000 r	0,958	1,057	0,099
	0,953	1,069	0,116
	0,922	1,028	0,106
30 000 r	0,914	1,085	0,171
	0,857	1,028	0,171
	0,894	1,058	0,164

Bestrahlungsserie 2: 110 kV; 2 mm Al-Filter;
15 cm Luftabstand; 184 r/min;
Schichtdicke 15 mm;
Lösungsvolumen 3 ml.

Tabelle V
3. Bestrahlungsserie

Dosis	KMnO ₄ -Verbrauch in ml		Differenz in ml
	der bestrahlten Lösung	der unbestrahlten Lösung	
2 500 r	1,013	1,028	0,015
	1,015	1,028	0,013
5 000 r	1,002	1,028	0,026
	1,005	1,028	0,023
10 000 r	0,971	1,028	0,057
	0,975	1,028	0,053
15 000 r	0,948	1,028	0,080
	0,940	1,028	0,088
20 000 r	0,925	1,028	0,103
	0,922	1,028	0,106
30 000 r	0,870	1,028	0,158
	0,857	1,028	0,171

Bestrahlungsserie 3: 50 kV; 1,0 mm Al-Filter;
15 cm Luftabstand; 250 r/min;
Schichtdicke 15 mm;
Lösungsvolumen 3 ml.

Tabelle VI
4. Bestrahlungsserie

Dosis	KMnO ₄ -Verbrauch in ml		Differenz in ml
	der bestrahlten Lösung	der unbestrahlten Lösung	
2 500 r	1,051	1,065	0,014
	1,041	1,054	0,013
5 000 r	1,037	1,065	0,028
	1,031	1,054	0,023
10 000 r	1,013	1,065	0,052
	0,996	1,054	0,058
20 000 r	0,960	1,065	0,105
	0,952	1,054	0,102
30 000 r	0,897	1,065	0,168
	0,897	1,054	0,158

Bestrahlungsserie 4: 29 kV; 0,6 mm Al-Filter;
15 cm Luftabstand; 74 r/min;
Schichtdicke 15 mm;
Lösungsvolumen 3 ml.

Die Bestimmung des Eisen(II)verbrauchs mit der photometrischen Methode

Als Gegenüberstellung zu der titrimetrischen wird die photometrische Methode zur Bestimmung des durch die Bestrahlung entstandenen Fe(III) bzw. verbrauchten Fe(II) herangezogen. Sie wurde mit einem Spektralphotometer der Fa. Carl Zeiß in 5 cm Küvetten vorgenommen. Die Röntgenbestrahlung erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie bei der titrimetrischen Methode. Sofort nach der Bestrahlung wurde die Ferrokonzentration gemessen mit der Ortho-Phenanthrolin-Ferro-Reaktion, wobei das durch die Bestrahlung nicht veränderte Ferrosulfat als Ortho-Phenanthrolin-Ferrosulfat photometrisch bestimmt wurde. Die Reaktion zwischen Ferrosulfat und Phenanthrolin wurde 1898 von B L A U entdeckt, aber erst 1938 wurde sie für extrem kleine Eisenbestimmungen von F O R T U N E - M E L L O N angewendet. Die Farbe des gut in Wasser löslichen Eisenkomplexes ist lachsrot bis fleischfarben, in Abhängigkeit von der Konzentration. Die Berechnung des Eisen(II)verbrauchs erfolgt nach der Gleichung

$$\frac{\text{Extinktion}}{5 \text{ (cm Küvette)}} : \text{Faktor} = g \% \text{Fe}^{++}$$
$$\text{Faktor} = 2011$$

Zur Vermeidung von Pipettierfehlern, die in Vorversuchen eine gewisse Streuung ergaben, wurden die Lösungen analytisch eingewogen und auf einen einheitlichen Ausgangswert umgerechnet.

Der Fe(II)verbrauch ergibt sich aus der Differenz zur Kontrolllösung. Er wird in Gamma Fe^{++} angegeben.

Tabelle VII

Dosis	Einwaage (FeSO ₄ - lösung in g)	Zusatz (Phenanthrolin + Aquaredest) in g	Extinktion (5 cm Küvette)	Berechnete Differenz in Gamma
—	0,1978	19,8933	0,580	—
10 000 r	0,2079	19,9520	0,500	30,8
	0,1999	19,8932	0,500	32,1
20 000 r	0,1954	19,9954	0,410	54,6
	0,1927	19,8727	0,406	56,7
30 000 r	0,1924	19,8112	0,315	86,7
	0,1944	19,8784	0,314	82,6

Bestrahlungsserie 5: 200 kV; 0,5 mm Cu-Filter; 15 cm Abstand;
Schichtdicke 15 mm; Lösungsvol. 3 ml;
Dosis: 250 r/min.

Tabelle VIII

—	0,1988	19,8621	0,571	—
10 000 r	0,1980	19,8588	0,500	18,9
	0,1976	19,8860	0,503	18,9
20 000 r	0,2004	19,6650	0,400	51,1
	0,1953	19,9150	0,405	47,0
30 000 r	0,1977	19,8733	0,311	76,6
	0,2002	19,8502	0,312	76,7

Bestrahlungsserie 6: 110 kV; 2 mm Al-Filter; 15 cm Abstand;
Schichtdicke 15 mm; Lösungsvol. 3 ml;
Dosis: 184 r/min.

Tabelle IX

—	0,1918	19,8392	0,545	—
10 000 r	0,1928	19,8448	0,492	18,9
	0,1949	19,8739	0,494	19,7
20 000 r	0,1941	19,8710	0,424	40,5
	0,1944	20,0416	0,427	38,6
30 000 r	0,1933	19,8338	0,356	61,2
	0,1937	19,8530	0,353	61,8

Bestrahlungsserie 7: 50 kV; 1 mm Al-Filter; 15 cm Abstand;
Schichtdicke 15 mm; Lösungsvol. 3 ml;
Dosis: 250 r/min.

VII. AUSWERTUNG DER VERSUCHSSERGEBNISSE

Die Differenz aus den Tabellen II—VI ist mit dem Atomgewicht des Eisens zu multiplizieren, um die durch die Bestrahlung entstandene Fe(III)-Menge in Gamma zu erhalten.

Tabelle X (Differenz aus Tabelle III)

Dosis	Fe ²⁺ -Menge in Gamma	Mittelwert in Gamma	Oxydationsrate pro 1000 r in Gamma
2 500 r	8,97 10,16 8,98	9,37	3,748
5 000 r	15,81 16,88 15,08	15,92	3,307
10 000 r	31,96 31,27 32,97	32,07	3,207
15 000 r	49,15 46,13 43,73	46,34	3,093
20 000 r	59,76 65,18 55,58	60,17	3,0085
30 000 r	88,80 84,44 95,73	89,66	2,988

Tabelle XI (Differenz aus Tabelle IV)

Dosis	Fe++-Menge in Gamma	Mittelwert in Gamma	Oxydationsrate pro 1000 r in Gamma
2 500 r	8,38	8,38	3,352
	7,82		
	8,93		
5 000 r	17,31	15,82	3,164
	14,52		
	15,63		
10 000 r	32,39	31,94	3,194
	32,50		
	30,94		
15 000 r	41,35	44,05	2,937
	49,37		
	41,44		
20 000 r	55,68	59,81	2,9905
	64,17		
	59,59		
30 000 r	95,73	94,33	3,144
	95,78		
	91,48		

Tabelle XII (Differenz aus Tab. V)

Dosis	Fe ⁺⁺ -Menge in Gamma	Mittelwert in Gamma	Oxydationsrate pro 1000 r in Gamma
2 500 r	8,50	7,75	3,1
	7,01		
5 000 r	14,89	13,83	2,766
	12,76		
10 000 r	31,91	30,34	3,034
	28,77		
15 000 r	44,67	47,09	3,139
	49,52		
20 000 r	57,44	58,50	2,925
	59,56		
30 000 r	87,24	91,48	3,049
	95,72		

Tabelle XIII (Differenz aus Tabelle VI)

2 500 r	7,69	7,68	3,072
	7,67		
5 000 r	15,12	15,21	3,042
	15,30		
10 000 r	29,87	30,46	3,046
	31,05		
20 000 r	57,75	57,44	2,872
	57,13		
30 000 r	91,99	91,06	3,035
	88,13		

Tabelle XIV (Berechnung aus Tabelle VII)

Dosis	Fe ²⁺ -Menge in Gamma	Mittelwert in Gamma	Fe ²⁺ -Verbrauch pro 1000 r in Gamma
10 000 r	30,8 32,1	31,45	3,145
20 000 r	54,6 56,7	55,7	2,785
30 000 r	86,7 82,6	84,7	2,917

Tabelle XV (Berechnung aus Tabelle VIII)

10 000 r	18,9 18,9	18,9	1,89
20 000 r	51,1 47,0	49,05	2,45
30 000 r	76,6 76,7	76,65	2,55

Tabelle XVI (Berechnung aus Tabelle IX)

10 000 r	18,9 19,7	19,3	1,93
20 000 r	40,5 38,6	39,5	1,975
30 000 r	61,2 61,8	61,5	1,975



Abb. 1: Die Abhängigkeit des Fe^{2+} -Verbrauchs von der Dosis bei 200 kV. Titriermethode. Zahlenwerte in Tabelle X.

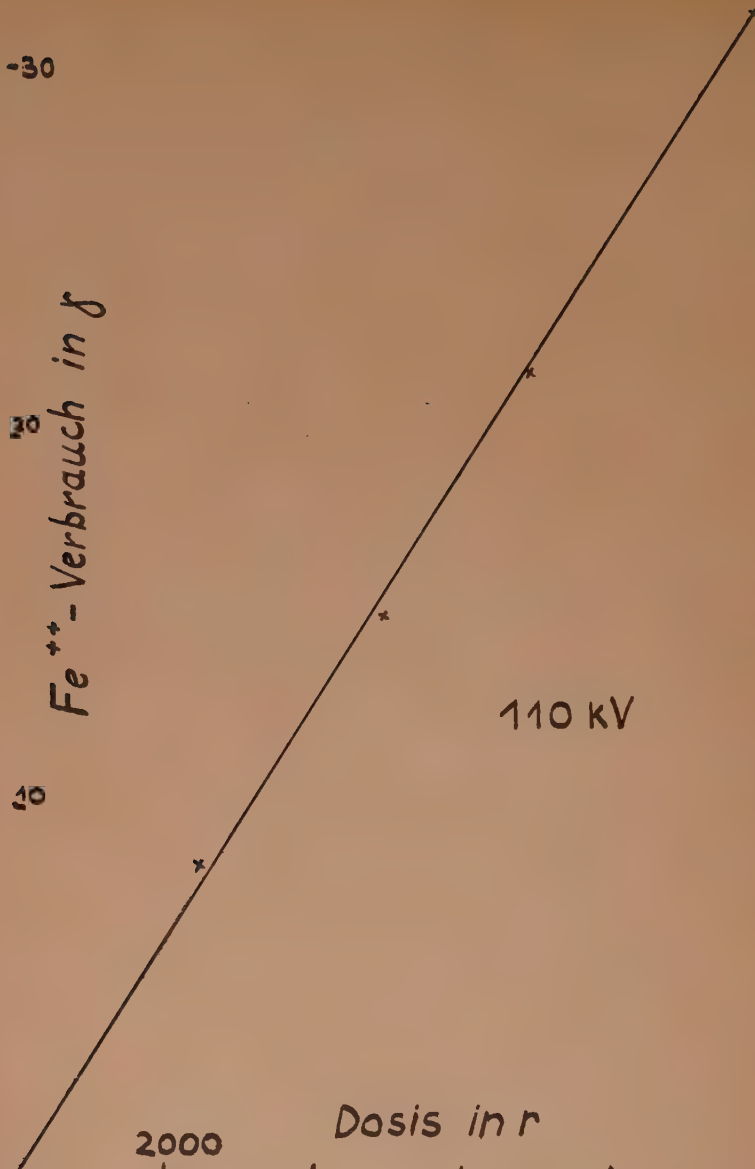


Abb. 2: Die Abhängigkeit des Fe^{2+} -Verbrauchs von der Dosis bei 110 kV. Titriermethode. Zahlenwerte in Tabelle XI.

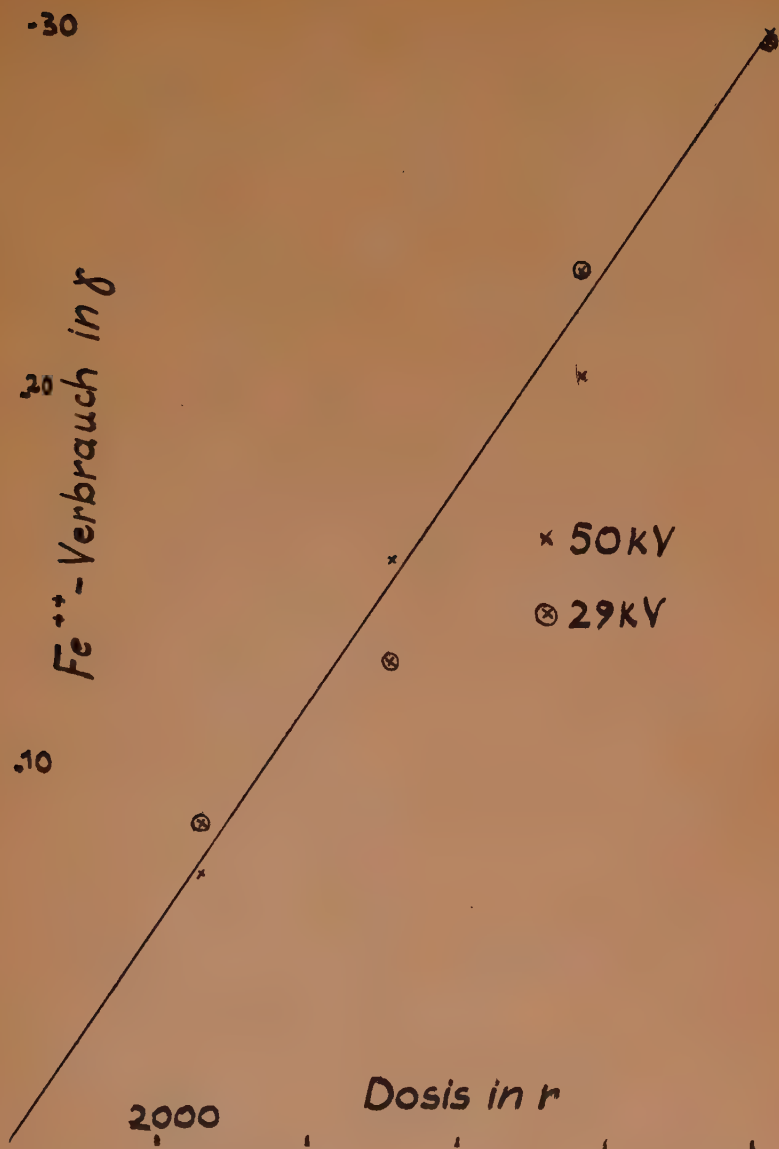


Abb. 3: Die Abhängigkeit des Fe²⁺-Verbrauchs von der Dosis bei 29 und bei 50 kV. Titriermethode. Zahlenwerte in Tabelle XII.

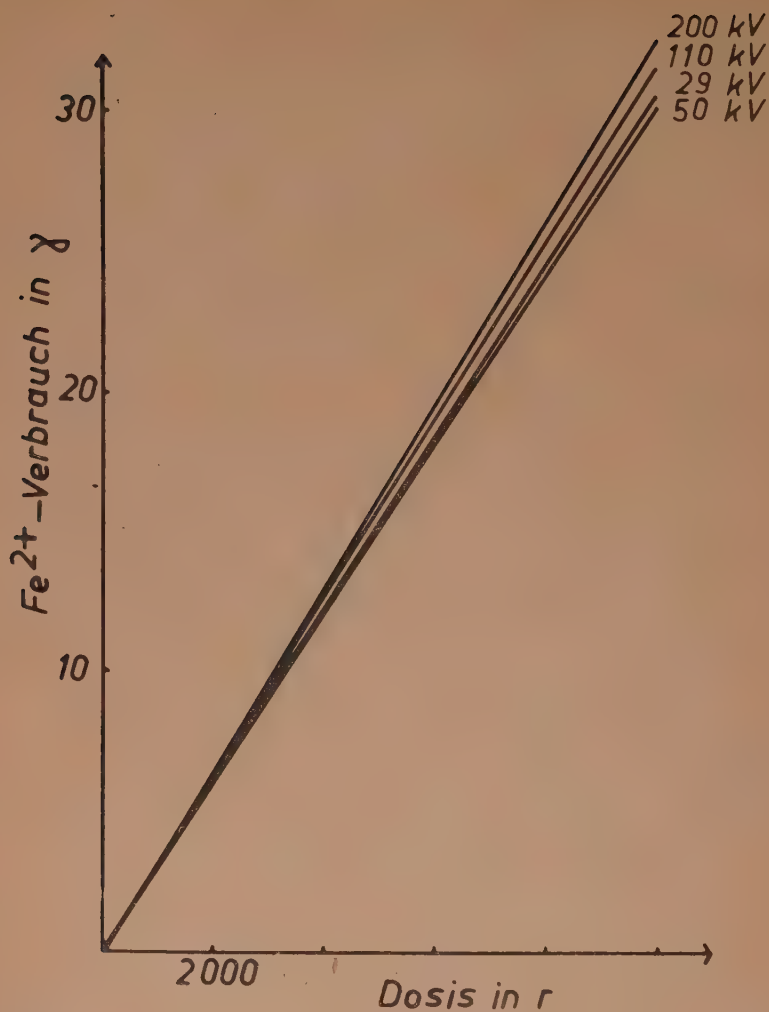


Abb. 4: Die Abhängigkeit des Fe^{2+} -Verbrauchs von der Dosis bei unterschiedlichen Strahlenqualitäten. Titrimethode. Zusammenfassende Darstellung der Abbildungen 1—3.



Abb. 5: Die Abhängigkeit des Fe²⁺-Verbrauchs von der Dosis bei 200-kV-Strahlen (bestimmt aus dem mittleren Fe²⁺-Verbrauch pro 1000 r in Tabelle XIV). Photometrische Methode.

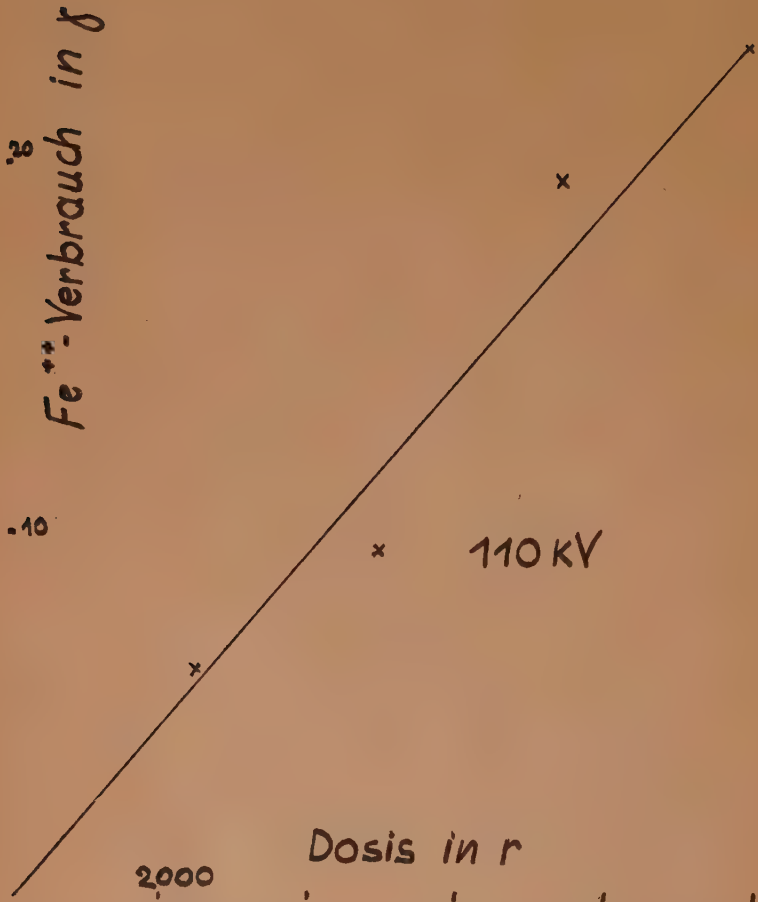


Abb. 6: Die Abhängigkeit des Fe²⁺-Verbrauchs von der Dosis bei 110-kV-Strahlen (bestimmt aus dem mittleren Fe²⁺-Verbrauch pro 1000 r in Tabelle XV). Photometrische Methode.

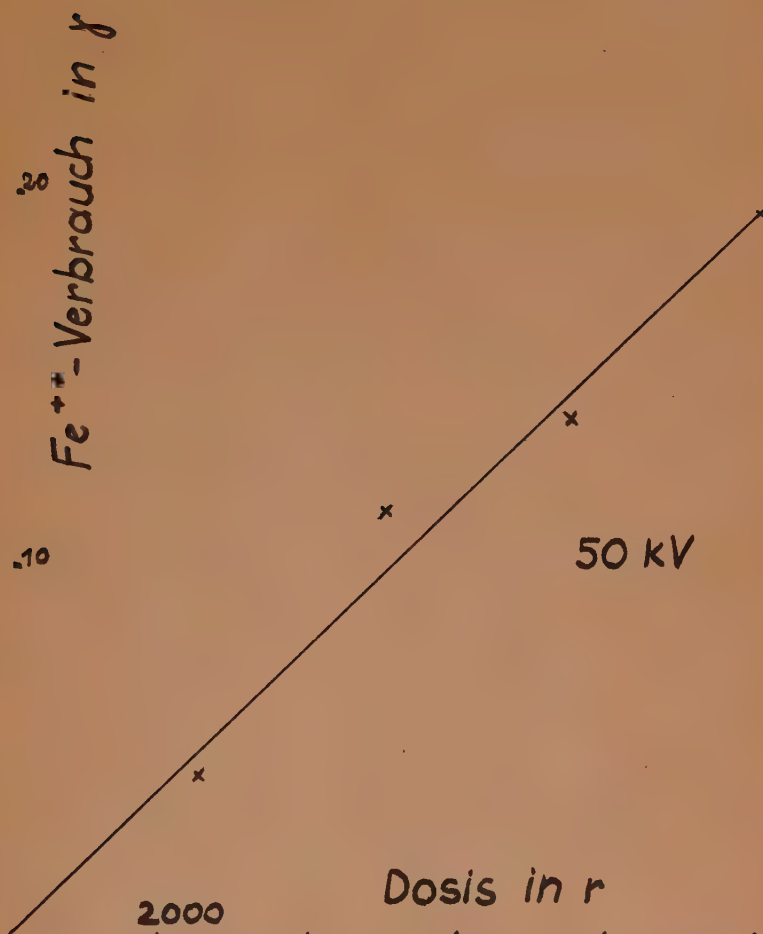


Abb. 7: Die Abhängigkeit des Fe²⁺-Verbrauchs von der Dosis bei 50 kV. Photometrische Methode. Zahlenwerte in Tabelle XVI.

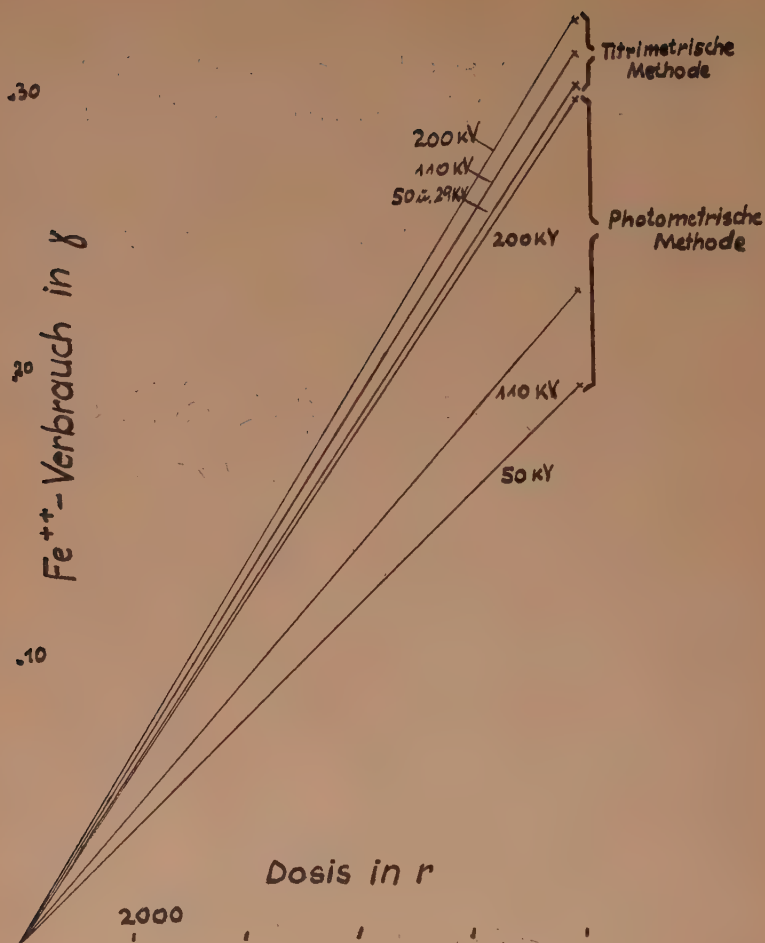


Abb. 8: Die Abhängigkeit des Fe^{2+} -Verbrauchs von der Dosis bei unterschiedlichen Strahlenqualitäten. Zusammenfassende Darstellung der Abbildungen 1—7.

VIII. DISKUSSION

Sowohl die titrimetrische als auch die photometrische Methode, die Oxydationsausbeute von einer mit Röntgenstrahlen bestrahlten wäßrigen Ferrosulfatlösung zu bestimmen, liefern Geraden, wie sie von anderen Untersuchern (FRITZ - NIGGLI, MINDER, MILLER, WEISS) ebenfalls gefunden wurden. Die strahleninduzierte Oxydation steigt sehr genau proportional der Bestrahlungszeit bzw. der Dosis bis zu 50 000 r (WEISS) an. Ein Kriterium für die Ausbeute ist der G-Wert, der als die Zahl der von 100 Elektronenvolt (eV) oxydierten Ferro-Ionen definiert ist. In den Literaturangaben (zusammengefaßt bei HOCHANADEL und GHORMLEY) wird der G-Wert sehr unterschiedlich zwischen 15,2 und 22 angegeben. Es wurde auf seine Berechnung verzichtet. Die ermittelten Werte des Ferroverbrauchs liegen für jeweils gleiche Strahlenqualitäten alle sehr nahe beieinander und differieren nur unwesentlich. Oberhalb von 40 000 r treten dadurch Abweichungen ein, daß der in der Ferrosulfatlösung physikalisch gelöste Sauerstoff verbraucht ist, d. h. in der graphischen Darstellung würde die Gerade dort eine Abknickung erfahren. Bis zu einer Dosis von 30 000 r ist der Verbrauch an zweiwertigem Eisen in den einzelnen Bestrahlungsserien jeweils pro 1000 r fast gleich groß, d. h. bei gleicher Strahlenqualität und unterschiedlicher Dosis ist die Oxydationsausbeute pro r gleich groß. Die Neigung der Geraden ist proportional der in der bestrahlten Lösung pro Zeiteinheit umgesetzten Energie. Die Oxydationsrate nimmt mit fallender kV-Zahl ab, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen 29 und 50 kV bei der titrimetrischen Methode nicht festgestellt werden konnte. Je härter die Strahlung ist, desto mehr wird zweiwertiges Eisen oxydiert. Möglicherweise ist der Verbrauch von Ferrosulfat in der Lösung bei Bestrahlung mit niedrigeren Erzeugungsspannungen durch Rekombinationen oder dadurch daß sich bei längeren Bestrahlungszeiten Rückreaktionen ($\text{Fe III} \rightarrow \text{Fe II}$) stärker bemerkbar machen, geringer. Um mit einer 200-kV-Strahlung der Lösung eine Dosis von 30 000 r zu applizieren, war eine Bestrahlungszeit von 120 Minuten erforderlich. Für eine gleich große Dosis bei 29 kV sind dagegen über 400 Minuten nötig. Es ist wichtig, die Oxydationsausbeute sogleich nach der Bestrahlung zu bestimmen. Die mit dem Titrationsverfahren gefundenen Werte liegen insgesamt um das 0,7fache höher als diejenigen, die mit der photometrischen Methode ermittelt wurden. Bei dem photometrischen Verfahren könnte das Eisen oder beim titrimetrischen das Kaliumpermanganat durch Verunreinigung der Lösung anderweitig gebunden sein, so daß zur Titration mehr

gebraucht wird. Die Differenzen in der Menge der Bestrahlungsprodukte bei verschiedenen kV-Zahlen innerhalb der jeweiligen Meßverfahren sind noch ungeklärt. Die Fehlermöglichkeiten beim Titrationsverfahren liegen hauptsächlich beim Ansetzen der Ferrosulfatlösung und in der Einstellung der Kaliumpermanganatlösung, deren Normalfaktor in unseren Versuchen nicht mehr als $\pm 0,04$ von 1 differieren durfte. Beim photometrischen Verfahren ist sehr genau auf die Exaktheit der Einwägungen zu achten, wir berücksichtigten dabei vier Dezimalen.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

Es werden Dosismessverfahren beschrieben, die auf chemischen, biologischen und physikalischen Veränderungen des bestrahlten Materials beruhen. Die früheren chemischen und biologischen Methoden sind nicht überall reproduzierbar und zu unempfindlich, als daß sie für eine exakte Dosimetrie in Frage kommen. Die physikalische Luftionisationsmessung ist heute zur Dosismessung von Röntgenstrahlen allgemein üblich und genau genug, solange mit konventionellen Strahlen im Bereich der 50—300 kV bestrahlt wird. Das neue chemische Dosismessverfahren nach FRICKE bietet die Möglichkeit, die zur Wirkung gelangende Menge einer Strahlung in weitem Bereich zu bestimmen, weil die Fehlermöglichkeiten und Nachteile der Ionisationskammer wegfallen. Je größer die Dichte der bestrahlten Substanz ist, desto mehr wird von der eingestrahlten Energie absorbiert und für die Messung ausgenutzt. Auf der physikalischen Messung der Luftionisation beruht auch die bisherige Definition der Röntgeneinheit, die wie jede andere Dosis als absorbierte Energie pro Masseneinheit definiert werden mußte.

Aus den eigenen Meßversuchen geht hervor, daß die Dosismessung mit Hilfe strahlenchemischer Reaktionen der ionometrischen in bezug auf die Genauigkeit mindestens gleichwertig ist. Die Bestimmung des Eisen(II)verbrauchs mit der photometrischen Methode bedingt mehr Umrechnungen als die mit dem Titrationsverfahren, welches bei exaktem Arbeiten sehr genaue Resultate liefert.

X. LITERATURVERZEICHNIS

- Allen, A. O.: Zit. nach Miller in: J. Phys. Coll. Chem. 52 (1948): 479
- Amphlett, C. B.: Zit. nach Fritz-Niggli in: Discussions of the Faraday Society 12 (1952): 144
- Beratende 8. Sitzung der Standard-Kommission der Deutschen Röntgengesellschaft, Bonn: Definition der Röntgendosisseinheit. Strahlentherapie 19 (1925): 1179
- Bonét-Maury, P.: Hydrogene-peroxyde formation in water exposed to ionizing radiations. The British Journal of Radiology XXIV 284 (1951): 422
- Burton, M.: Elementary processes in the radiation-chemistry of water and implications for radio-biology. The British Journal of Radiology. XXIV (1951): 284
- Christen, Th.: Messung und Dosierung der Röntgenstrahlen. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen. Ergänzungsband 28 (1913)
- Dainton, F. S.: A review of the evidence for the production of free radicals in water consequent to the absorption of ionizing radiations. The British Journal of Radiology XXIV (1951): 428
- Dessauer, F.: Zit. nach du Mesnil de Rochemont in: 2. Phys. 12 (1922): 38
- Ebert, M., und A. Howard: Zit. nach Fritz-Niggli in: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen 80 (1954): 770
- Empfehlungen der Internationalen Kommission für radiologische Einheiten und Strahlenschutz: Definition der Röntgeneinheit. Deutsche Übersetzung in: Fortschr. Röntgenstrahlen 78 (1953): 2
- Forssberg, A.: Ergebnisse der Radiobiologie. Strahlentherapie 81 (1950): 161

- Forssberg, A.:* Studies on the problems of protection against the effects of x-rays. *Journal Chimie-Physique* 48 (1951): 5
- Fricke, H., und S. Morse:* Zit. nach Fritz-Niggli in: *Strahlentherapie* 26 (1927): 749
- dies.:* Zit. nach Weiß in: *The American Journal of Roentgen-Radiumtherapy* XVIII (1927): 430
- Fricke, H., und E. R. Brownscombe:* Zit. nach Miller in: *J. Am. Chem. Soc.* 55 (1933): 2358
- Fricke, H., und E. J. Hart:* Zit. nach Hochnadel und Ghormley in: *J. Chem. Phys.* 3 (1935): 60
- Friedewald, E., und J. Anderson:* Zit. nach Weiß in: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 45 (1940): 713
- Fritz-Niggli, H., und J. Schmidlin-Meszaros:* Die Oxydation von Ferrosulfat mit ionisierenden Strahlen. *Experimente mit 31-MeV- und 180-keV-Strahlen. Strahlentherapie* 95 (1954): 551
- Glocker, R., und G. Breitling:* Der Kristall-Szintillationszähler als neues Dosismessverfahren. *Strahlentherapie* 88 (1952): 91
- Hanle, W.:* Wechselwirkung von Strahlung und Materie. *Strahlentherapie* 98 (1955): 4
- Hochnadel, C. J., und J. A. Ghormley:* A Calorimetric Calibration of Gamma-Ray Actinometers. *The Journal of Chemical Physics* 21 (1953): 880
- Hollemann-Wiberg:* Lehrbuch der anorganischen Chemie. de Gruyter Vlg. 1956
- Kepp, R. K.:* Grundlagen der Strahlentherapie. Thieme Vlg. 1952
- Kolthoff, I. M.:* Zit. nach Lux in: *Z. analyt. Chemie* 64 (1924): 185
- Langendorff, H.:* Die Strahlenbiologie in ihrer Bedeutung für Forschung und Therapie, *Strahlentherapie* 82 (1950): 1
- ders.:* Das Problem des Reaktionsvorgangs bei der biologischen Strahlenwirkung. *Strahlentherapie* 88 (1952): 164

- Lea, D. E.:* Actions of Radiation on Living Cells. The McMillan's Company New York (1947)
- Liechti, A., W. Minder und F. Wegmüller:* Zit. nach Miller in: Radiol. Clin. 14 (1945): 167
- Luria, G., und I. Exner:* Zit. nach Weiß in: Proc. Nat. Acad. Sci. 27 (1941): 370
- Lux, H.:* Praktikum der quantitativen anorganischen Analyse. München 1949
- Maurer, H. J.:* Beitrag zur biologischen und biochemischen Wirkung ionisierender Strahlungen. I. Die Grundzüge der Chemie ionisierender Strahlungen. Strahlentherapie 106 (1958): 491
- du Mesnil de Rochemont, R.:* Lehrbuch der Strahlenheilkunde Stuttgart 1958
- Miller, N.:* Quantitative Studies of Radiation-Induced Reactions in aqueous Solutions. I. Oxidation of Ferrous Sulfate by X- and Gamma- Radiation. The Journal of Chemical Physics 18 (1950): 79
- Minder, W.:* Radiation Chemistry of organic halogene compounds. The British Journal of Radiology XXI (1951): 435
- Potthoff, A.:* Zit. nach Hollemann-Wiberg S. 21 u. 570
- Rajewski, B.:* The Limits of the Target Theory of the Biological Action of Radiations. The British Journal of Radiology. XXV. 298.550
- Risse, O.:* Einige Bemerkungen zum Mechanismus chemischer Röntgenreaktionen in wäßrigen Lösungen. Strahlentherapie 34 (1929): 578
- Timoféeff-Ressovski, N. W., und K. G. Zimmer:* Das Trefferprinzip in der Biologie. Biophysik. Leipzig. 1947
- Tytell, B., und F. Kersten:* Zit. nach Weiß in: Proc. Soc. Exper. Med. 48 (1941): 521

- Warburg, O.: Über die selektive Wirkung der Röntgenstrahlen auf Krebszellen. Naturwissenschaften 45 (1958): 192
- Weiss, J.: Chemical Dosimetry Using Ferrous and Ceric Sulfates. Nucleonics 10 (1952): 28
- ders.: Radiochemistry of Aqueous Solutions. Nature 153 (1944): 748
- Witte, E.: Grundsätzliches zur Strahlendosierung in Röntgeneinheiten. Strahlentherapie 81 (1950): 373
- Wright, J.: Zit. nach Fritz-Niggli in: Discussions of the Faraday Society 12 (1952): 60

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. D. H o f - m a n n für die Überlassung des Themas sowie für die freundlichen Ratschläge und Hinweise bei der Durchführung der Arbeit recht herzlich danken.

LEBENS LAUF

Am 26. August 1931 wurde ich in Neukirchen (Kreis Moers am Niederrhein) geboren, besuchte dort von 1938 bis 1942 die Volksschule und von 1942 bis 1946 die Julius-Stursberg-Schule, eine naturwissenschaftlich ausgerichtete höhere Schule. 1946 wechselte ich auf das humanistische Gymnasium Adolfinum in Moers über und blieb dort bis 1950. Von da an besuchte ich die humanistische Abteilung der Rudolf-Steiner-Schule in Wuppertal, wo ich am 26. März 1953 die Reifeprüfung ablegte. Die Studienzeit begann mit dem Sommersemester 1953 in Bonn, dort bestand ich am 16. März 1956 das ärztliche Vorexamen. Von 1957 an studierte ich in Gießen bis zum Staatsexamen, das ich am 22. Juni 1959 absolviert habe. Nach dem Staatsexamen hatte ich eine Stelle als Medizinalassistent an der Frauenklinik und der Hautklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Inhaltsverzeichnis

I. Einführung	3
II. Die Dosismessverfahren	3
III. Die Wirkung ionisierender Strahlen auf Wasser	7
IV. Die Doseinheit und ihre Definition	14
V. Methodik	17
VI. Versuchsergebnisse	21
VII. Auswertung der Versuchsergebnisse	27
VIII. Diskussion	39
IX. Zusammenfassung	40
X. Literaturverzeichnis	41
XI. Lebenslauf	45

